

Controversia sobre oseltamivir y su efectividad contra influenza

Controversy over oseltamivir and its effectiveness against influenza

Humberto Vásquez Cubas^{1,a}

¹Hospital de Emergencias Grau, EsSalud. Lima, Perú.

^aMédico especialista en enfermedades infecciosas

An Fac med. 2019;80(2):234-8 / DOI: <https://10.15381/anales.802.16420>

Correspondencia:

Humberto Vásquez Cubas
humbertovas@gmail.com

Recibido: 29 de marzo 2019

Aceptado: 21 de abril 2019

Publicación en línea: 28 de junio 2019

Conflictos de interés: El autor declara no tener conflictos de interés

Fuente de financiamiento:

Autofinanciado

Citar como: Vásquez H. Controversia sobre oseltamivir y su efectividad contra influenza. An Fac med. 2019;80(2):234-8. DOI: <https://10.15381/anales.802.16420>

Resumen

Las complicaciones de las infecciones respiratorias virales ocasionan mortalidad importante. Durante la epidemia de influenza H1N1 del 2009 se reportaron 18449 fallecimientos en todo el mundo. En Perú fueron 312 los fallecimientos por gripe H1N1 reportados por el Ministerio de Salud. El oseltamivir se sigue considerando esencial en los casos severos de influenza H1N1; sin embargo, existe controversia sobre su beneficio y su seguridad. Se revisa la literatura, la cual nos lleva a concluir que es importante el uso racional y la evaluación de su costo efectividad.

Palabras clave: Oseltamivir; Influenza Humana; Efectividad

Abstract

Complications of viral respiratory infections cause significant mortality. During the 2009 H1N1 flu epidemic, 18449 deaths were reported worldwide. In Peru, there were 312 deaths due to H1N1 flu reported by the Ministry of Health. Oseltamivir is still considered essential in severe cases of H1N1 influenza; however there is controversy about their benefit and their safety. The literature is reviewed, which leads us to conclude that rational use and the evaluation of its cost effectiveness are important.

Keywords: Oseltamivir; Influenza, Human; Effectiveness

INTRODUCCIÓN

El resfrío común y la gripe, infecciones virales que afectan las vías respiratorias altas pero que pueden complicarse con neumonía, ocurren probablemente desde antes de la hominización. Se describen grandes epidemias en la edad media. En 1918 ocurrió una enorme pandemia que azotó principalmente España causando un estimado de 50 millones de muertes¹. Durante el 2009, en todo el mundo, la epidemia se extendió a 214 países. Se difundió el pánico anunciando millones de víctimas pero se registraron 18449 fallecimientos en todo el mundo. Esta cifra es muy baja si se tiene en cuenta que sólo en EE.UU, los fallecimientos promediaron 3 349 en los años 1986- 1987 y 48 614 en el 2003². Según el Center for Disease Control –CDC- norteamericano, los fallecimientos asociados a influenza, se estimaron entre 12 000 y 56 000 en los años 2010 y 2017 respectivamente².

En nuestro país, en el año 2009 se produjeron aproximadamente 10000 notificaciones y 312 fallecimientos asociados a influenza H1N1³; los noticieros de televisión los anunciaban cada noche, incrementando alarma, con una cobertura mediática que no se brinda a muchos otros problemas de salud. Mientras que más de 2000 defunciones anuales por tuberculosis (TBC) en el Perú⁴ y 1 300 000 fallecidos por TBC en todo el mundo⁵ no son noticia diaria. Al parecer, la mayor importancia mediática de la epidemia de gripe durante el año 2009, dependió de la prensa y de las ventas de los fármacos para su tratamiento o prevención.

El propósito de este artículo fue revisar las publicaciones en revistas médicas de prestigio sobre la eficacia y utilidad del oseltamivir frente a infecciones por influenza así como reflexionar sobre las evidencias de su real efectividad con un enfoque de pensamiento crítico sobre la necesidad de valorar su efectividad y su uso racional.

DESARROLLO DEL TEMA

El oseltamivir fue aprobado en 1999 por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, con el nombre

de marca Tamiflu; sin embargo, la demostración científica de la eficacia del fármaco es objeto de controversia. Los primeros ensayos clínicos y meta análisis –más de 40 estudios-, fueron promovidos y financiados por el laboratorio productor. Uno de ellos reportó 30% de alivio en la duración de los síntomas y 40% de reducción en la severidad⁶. Esa magnitud de eficacia no se encontró en ninguno de los estudios posteriores. Otra publicación, observando 96000 casos en el 2009 y 15000 en el 2010, mostró que la tendencia a hospitalización y la mortalidad disminuyeron en Taiwan⁷. Asimismo, Kaiser et al. publicaron el 2013 un meta análisis sobre oseltamivir y concluyó que el tratamiento de la gripe con oseltamivir redujo las complicaciones del tracto respiratorio inferior, el uso de antibióticos y la hospitalización en adultos sanos y en riesgo⁸. Este artículo fue financiado por La Roche Ltd., Basel, Switzerland.

Al presentarse la epidemia de gripe H1N1, el año 2009, organismos internacionales como la OMS, la FDA, CDC y EMA (European Medicines Agency) recomendaron utilizarlo para tratamiento y profilaxis; además, promovieron que los gobiernos gasten miles de millones de dólares en adquirir cantidades considerables para almacenarlas. Por ejemplo: *“...El gobierno del Reino Unido almacenó oseltamivir a un costo de más de \$770 millones entre 2006 y 2014. Del mismo modo, el gobierno de los Estados Unidos ha gastado más de \$ 1.5 billones...”*⁹. En nuestro país, el año 2009, el Ministerio de Salud presupuestó más de 9 millones de soles para la compra de mascarillas descartables, 7 millones para batas descartables y 3 millones para la compra de oseltamivir¹⁰.

Respecto al beneficio del oseltamivir, en el año 2013 una revisión sistemática concluyó que la combinación de la in-

certidumbre diagnóstica, el riesgo de resistencia de la cepa viral, los posibles efectos secundarios y el costo financiero, superan los pequeños beneficios de oseltamivir o zanamivir para la profilaxis y el tratamiento de individuos sanos: *“no se han establecido beneficios relevantes sobre las complicaciones en individuos en riesgo”*¹¹.

La revisión sistemática del 2014 realizada por el Cochrane Acute Respiratory Infections Group, luego de evaluar más de 80 ensayos clínicos, concluyó que oseltamivir tuvo una modesta eficacia para reducir el tiempo de alivio de los síntomas y neumonía no verificadas, esto último con un NNT de 100. No encontró beneficio en reducir otitis media o sinusitis; en cambio, se incrementaron las náuseas, vómitos y efectos adversos psiquiátricos. La eficacia se limitó a reducir el tiempo de los síntomas en menos de un día¹².

En una amplia revisión publicada en la revista The Lancet Respiratory Medicine del año 2014, donde se evaluó más de 29000 pacientes con influenza H1N1 durante y después de la epidemia del 2009 al 2010 e incluyendo casos hasta marzo del 2011, Muthuri y col. concluyeron que oseltamivir redujo la mortalidad y recomendaron iniciar tratamiento con inhibidores de neuroaminidasa en pacientes con sospecha o prueba de infección por influenza, admitidos en un hospital¹³. Sin embargo, si evaluamos los resultados de dicho estudio mostrados en la tabla 1, observaremos que los decesos fueron mayores en aquellos pacientes que recibieron oseltamivir u otro inhibidor de neuraminidasa (zanamivir) comparados con los que no los recibieron.

Asimismo, en el estudio de Muthuri, el riesgo absoluto de morir estando hospitalizado por influenza sin recibir INA fue

Tabla 1. Mortalidad y supervivencia según terapia con inhibidores de neuroaminidasa (INA), o sin antivirales, en 29234 pacientes de 78 estudios ingresados a hospitalización entre el 2 de enero de 2009 y el 14 de marzo de 2011.

	Total pacientes	Decesos	Sobrevivientes
No INA	10 431	959	9 472
Cualquier INA	18 803	1 825	16 978
Oseltamivir	17 309	1 675	15 634

Fuente: Meta análisis de Muthuri y col.¹³.

de 0,092 (959/10431). Mientras que el riesgo absoluto de morir por la misma causa, habiendo recibido tratamiento con INA (principalmente oseltamivir) fue de 0,097 (1,825/18,803). Frente a estos resultados, en la discusión se argumentó: *“El hallazgo de que ningún tratamiento fue mejor que el tratamiento tardío probablemente se explica por la confusión debido a la gravedad de la enfermedad en el momento del inicio del tratamiento (es decir, confusión por indicación). Los pacientes no tratados probablemente tenían una enfermedad más leve y los pacientes tratados más adelante en el curso de su enfermedad podrían haber tenido retrasos en la admisión al hospital, retrasos en el diagnóstico después del ingreso o retrasos en ser considerados para el tratamiento con inhibidor de la neuraminidasa (el tratamiento sólo comenzó con condición deteriorada), o combinaciones de estos factores”*¹⁴. Este es un típico ejemplo de hipótesis *ex post facto*; es decir, elaborada posteriormente para justificar los resultados.

También en el estudio de Muthuri, cuando evaluaron subgrupos, uno con inicio temprano de INA y el otro con inicio tardío, demostraron que el inicio temprano de la administración de oseltamivir redujo la mortalidad, tal como se muestra en la tabla 2.

Sin embargo, si utilizamos similar argumentación sofisticada de los autores, podríamos decir que quizás aquellos pacientes con inicio temprano de INA probablemente tenían enfermedad más leve”, mientras que los que recibieron tratamiento después del segundo día, en quienes la mortalidad fue mayor, podrían haber tenido retrasos en la admisión al hospital, retrasos en el diagnóstico o se les inició INA debido a su mala evolución ante uso de antibióticos.

Es conveniente subrayar el engañoso manejo de las estadísticas mostradas en la tabla 2. Así, cuando muestran el número de sobrevivientes, colocan porcentajes en los que aparentemente el 64% de estos estuvo asociado a recibir cualquier inhibidor de neuraminidasa frente al 36% de los que no los recibieron; sin embargo, en realidad, el 64% de todos los pacientes evaluados, recibieron INA.

El informe técnico Nº 001-2017 DIGE-MID-DAU-UFURM/MINSA, luego de la correspondiente revisión bibliográfica, manifestó entre otras conclusiones lo siguiente¹⁵:

- *“Según revisiones del 2016, oseltamivir causa pequeñas reducciones en el tiempo hasta el primer alivio de los síntomas de influenza en adultos y no tiene efecto protector sobre la mortalidad entre los pacientes con gripe AH1N1”.*

- *“El uso de oseltamivir aumenta el riesgo de náuseas, vómitos y eventos psiquiátricos en adultos y niños. Según Toovey S. (2012), los problemas neuropsiquiátricos se presentaron con mayor frecuencia en niños (≤ 16 años) y ocurrieron principalmente dentro de las 48 horas del inicio del tratamiento. Informó de 28 casos relacionados con suicidio”.*

- *“Según la base de datos Vigiacces, los eventos adversos más reportados para oseltamivir son los eventos gastrointestinales y nerviosos”.*

- *“Información de Eudrovigilance a abril 2017, da a conocer que los eventos adversos que se presentan con mayor frecuencia en relación al producto farmacéutico oseltamivir fueron los desórdenes psiquiátricos y desórdenes del sistema nervioso”.*

Gupta YK, autor indú, junto a los colaboradores de su artículo titulado: The Tamiflu fiasco and lessons learnt, revelaron que Cochrane Collaboration solicitó la base de datos de Roche para realizar una

exhaustiva investigación de la evidencia. Asimismo, solicitó información a la OMS, FDA, CDC y EMA, quienes sorprendentemente no tenían la data completa¹⁶. El mismo autor reveló que Roche se ha beneficiado con oseltamivir por más de 18 mil millones de dólares desde 1999, que el Reino Unido se abasteció de la droga por 710 millones de dólares y Estados Unidos gastó 1300 millones de dólares. Concluyó en el artículo: *“A cocktail of pandemic panic, publicity propaganda, and scientific misconduct turned a new medicine with only modest efficacy into a blockbuster.”*

El meta análisis realizado por la Universidad de Georgia concluyó que no hay evidencia de que oseltamivir reduzca la probabilidad de hospitalización, neumonía o el resultado combinado de neumonía, otitis media y sinusitis en la población; y que la reducción media en la duración de los síntomas fue de 20,7 horas¹⁷. Asimismo, según la revisión y meta análisis elaborados por Health Technology Assessment: *“The use of oseltamivir increases the risk of nausea, vomiting, psychiatric events in adults and vomiting in children. Oseltamivir has no protective effect on mortality among patients with 2009A/H1N1 influenza”*¹⁸.

Las publicaciones sobre beneficio en gestantes muestran una reducción de mortalidad cuando se utilizó el producto dentro de las 48 horas iniciales^{19,20}; aunque la evidencia es débil porque no necesariamente fueron grupos comparables, el de aquellas que recibieron terapia temprana y las de terapia tardía. Sin embargo, en un estudio de casos y controles entre mujeres con infección por influenza, confirmada por PCR y realizado en Brasil, no se demostró que la gestación fuera un factor de riesgo al no encontrar diferencias entre gestantes y no gestantes, en hospitalizaciones ni en mortalidad²¹.

Respecto a pacientes en unidades de cuidados críticos, mientras algunos afirman que la administración precoz de oseltamivir (antes de las 48 horas de inicio de los síntomas) se ha asociado a una mejor evolución, en realidad esto no ha sido probado²². Napolitano y col., en una publicación en Lancet el 2014, opinaron que: *“There is no robust evidence from randomized clinical trials to guide antiviral therapy in critically ill patients with*

Tabla 2. Mortalidad y supervivencia según terapia con inhibidores de neuroaminidasa (INA) antes de dos días y después de tres días, en 29234 pacientes de 78 estudios ingresados a hospitalización entre el 2 de enero de 2009 y el 14 de marzo de 2011.

	Total pacientes	Decesos	Sobrevivientes
Early INA ≤ 2 días	5 995/18 803	358	5 637
Later INA ≥ 3 días	7 259/18 803	942	6 317

Fuente: Meta análisis de Muthuri y col.¹³.

influenza. However, antiviral treatment, by reducing viral load, may ameliorate the inflammatory response and observational studies in critically ill influenza patients suggest some clinical benefit, especially if started early"²³. Por otro lado, un estudio del 2015 observando un total de 412 pacientes hospitalizados por complicaciones de influenza, encontró una mortalidad muy alta: 76 casos fatales. El 66,9% falleció dentro de los 5 días de la hospitalización, a pesar de comenzar con oseltamivir en una dosis de 150 mg/bd el día del ingreso²⁴.

En nuestro país, el mismo año 2009, el Dr. Oscar Pamo, profesor de la Universidad Cayetano Heredia, publicó una crónica con título: La pandemia y el pandemio de la influenza A(H1N1) en el Perú²⁵. Con cifras estadísticas y documentos oficiales, concluyó que tanto la prensa como organismos internacionales, principalmente la OMS, exageraron la magnitud de la epidemia. Reveló que ese año, en el Perú se adquirieron 100 000 dosis de oseltamivir. El Ministerio de Salud elaboró un plan de respuesta con un presupuesto de 103 millones de soles. En la estimación del impacto, se planteó tres escenarios, calculándose 3254 muertes sólo en el escenario mínimo²⁶. De las dosis de oseltamivir adquiridas por el gobierno, sobró el 90%.

Debido a la controversial eficacia y efectividad de los inhibidores de la neuraminidasa, muchas autoridades científicas y anticorrupción como Transparencia Internacional Alemania, representada por el Dr. Wolfgang Wodarg, han expresado que: "todas las compras de tamiflu por parte de gobiernos o autoridades estatales deben suspenderse hasta que el acceso a datos abiertos permita una evaluación imparcial y creíble de la efectividad"²⁷. La OMS en una rectificación tardía, ha eliminado el oseltamivir de la lista de medicamentos esenciales.

De lo mencionado en el presente artículo, concluimos lo siguiente:

- El beneficio de oseltamivir es de poca significación clínica en casos comunes no complicados de gripe.
- Considerando el beneficio de la duda, en casos de pacientes graves por

síndrome gripal confirmado o probable, puede justificarse prescribir oseltamivir dentro de las 48 horas de la crisis y evaluar su real efectividad para reducir mortalidad. No se ha probado su utilidad después de las 48 horas.

- En casos de neumonía severa, la mortalidad es muy alta a pesar del inicio temprano de oseltamivir, por ello se recomienda cubrir las complicaciones bacterianas.

- No se justifica prescribir oseltamivir para casos de influenza confirmada sin signos de severidad, menos para resfriados comunes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pumarola T, Antón A. La Pandemia de gripe de 1918. Una incógnita 100 años después. *Rev Enf Emerg*. 2018;17(2):63-66.
2. Center for Disease Control and Prevention [Internet]. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Estimates of Deaths Associated with Seasonal Influenza - United States, 1976-2007 [Fecha de acceso: 13 de marzo 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5933a1.htm>
3. Suárez-Ogñio L, Arrasco J, Gómez J, Munayco C, Vilchez A, Cabezas C, et al. Mortalidad relacionada a influenza A H1N1 en el Perú durante la pandemia en 2009-2010. *Rev Perú. epidemiol*. 2011;15(1):24 - 30.
4. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(2):299-310. DOI: 10.17843/rpmesp.2017.342.2384
5. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Informe mundial sobre la tuberculosis, 2017 [Fecha de acceso: 24 de marzo 2019]. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtr2017_executive_summary_es.pdf
6. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA*. 2000;283(8):1016-24.
7. Wang CB, Chiu ML, Lin PC, Liang WM, Chen CY, Chang YJ, et al. Prompt Oseltamivir Therapy Reduces Medical Care and Mortality for Patients With Influenza Infection An Asian Population Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(27):e1070. DOI: 10.1097/MD.0000000000001070
8. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med*. 2003;163(14):1667-72. DOI: 10.1001/archinte.163.14.1667
9. Ebell M. WHO downgrades status of oseltamivir. Important lessons from the Tamiflu story. *BMJ*. 2017;358:j3266. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.j3266>

10. Plataforma digital única del estado peruano [Internet]. Resolución Ministerial N°321-2009-MINSA. [Fecha de acceso: 24 de marzo 2019]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/246717-321-2009-minsa>
11. Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V, Vermeire E, Coenen S. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews. *PLoS One*. 2013;8(4):e60348. DOI: 10.1371/journal.pone.0060348
12. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014; 348:g2545. DOI: 10.1136/bmj.g2545
13. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014; 2(5):395-404. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70041-4
14. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014; 2(5):395-404. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70041-4
15. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas [Internet]. Informe Técnico N° 001 - 2017 DIGEMID-DAU-UFURM/MINSA [Fecha de acceso: 24 de marzo 2019]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Acceso/SEMTS/InformeTecnico/2017/01_INFORME_01_2017.pdf
16. Gupta YK, Meenu M, Mohan P. The Tamiflu fiasco and lessons learnt. *Indian J Pharmacol*. 2015; 47(1): 11-16. DOI: 10.4103/0253-7613.150308
17. Ebell MH, Call M, Shinholsler J. Effectiveness of Oseltamivir in adults: a meta-analysis of published and unpublished clinical trials. *Fam Pract*. 2013;30(2):125-133. DOI: 10.1093/fampra/cms059
18. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess*. 2016; 20(42): 1-242. DOI: 10.3310/hta20420
19. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010;303(15): 1517-1525. DOI: 10.1001/jama.2010.479
20. Center for Disease Control and Prevention [Internet]. Morbidity and Mortality Weekly Report. Maternal and Infant Outcomes Among Severely Ill Pregnant and Postpartum Women with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) - United States, April 2009-August 2010 [Fecha de acceso: 13 de marzo 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6035a2.htm>
21. Lenzi L, Pontarolo R. Evaluation of pregnancy as a risk factor in the outcomes of influenza A (H1N1)/2009 in women of childbearing age. *Cad*.

- Saúde Pública. 2012;28(2):395-399. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2012000200018>
22. Rodríguez A, Díaz E, Martín-Loeches I, Sandi-umenge A, Canadell L, Díaz JJ, et al. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(5):1140-1149. DOI: 10.1093/jac/dkq511
23. Napolitano LM. Critically ill patients with influenza A(H1N1)pdm09 virus infection in 2014. *JAMA*. 2014; 311(13):1289-90. DOI: 10.1001/jama.2014.2116
24. Sharma R, Agarwal S, Mehta S, Nawal CL, Bhandari S, Rathore M, et al. Profiling the Mortality due to Influenza A (H1N1) pdm09 at a Tertiary Care Hospital in Jaipur during the Current Season--January & February 2015. *J Assoc Physicians India*. 2015;63(4):36-9.
25. Pamo-Reyna O. La pandemia y el pandemonio de la influenza A (H1N1) en el Perú. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2009;22(3):110-119.
26. Biblioteca Virtual en Salud, Ministerio de Salud del Perú [Internet]. Documento Técnico. Plan Nacional de Respuesta Frente a la Pandemia de Influenza [Fecha de acceso: 13 de marzo de 2019]. Disponible en: http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/1025_OGE157.pdf
27. Transparency International [Internet]. Transparency supports cochrane collaboration's request for open access to clinical trial reports on tamiflu [Fecha de acceso: 13 de marzo de 2019]. Disponible en: www.transparency.org/news/pressrelease/20120202_tamiflu